

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**ASOCIACIÓN DE LOS SNPS EN LOS GENES *FTO* (RS9939609, RS9930506)  
Y *LEPR* (RS1137101) CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN  
MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIÉN NACIDOS  
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.**

**POR**

**DR. LUIS ANGEL RODRIGUEZ MORALES**

**Como requisito para obtener el grado de  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**Marzo 2021**

**ASOCIACIÓN DE LOS SNPS EN LOS GENES *FTO* (RS9939609, RS9930506)  
Y *LEPR* (RS1137101) CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN  
MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIÉN NACIDOS  
ATENDIDOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.**

**APROBACIÓN DE LA TESIS**



**Dra. med. Consuelo Treviño Garza  
Director de la tesis**




**Dr. med. Manuel de la O Cavazos  
Jefe del Departamento de Pediatría**



**Dr. Fernando García Rodríguez  
Coordinador de Investigación**



**Dra. med. Consuelo Treviño Garza  
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Med Felipe Arturo Morales Martinez  
Subdirector de Estudios de Posgrado**

## DEDICATORIA

Este trabajo representa para mí un gran esfuerzo conjunto de muchas personas involucradas a lo largo del proyecto, a quienes estoy verdaderamente agradecido, ya que con ello cumplo con una de mis más grandes metas, llegar a ser un Pediatra.

Primero que nada, les dedico este logro a mis padres, Elizabeth y Angel Mario y a mi hermano Angel, sin ustedes este camino hubiera sido muy complicado, siempre han sido el apoyo más grande que he tenido, los quiero mucho.

A mi novia, Cindy, te doy gracias por el impulso que me diste día a día para poder terminar este trabajo, sabes que eres parte de mis éxitos, te amo mucho.

A mi tutora de tesis, Dra. Consuelo, gracias por darme la confianza para realizar este trabajo, se que no fue fácil el camino, pero se logro con éxito, gracias por su apoyo, sin duda siempre será una de mis mentoras a seguir.

Al personal del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, por su trabajo coordinado y en conjunto, siempre apoyándome en dudas y preguntas con una gran disposición.

A mis profesores de Pediatría, fueron clave para la obtención del conocimiento que hoy tengo sobre esta Especialidad, gracias por sus consejos y sus regaños, siempre fueron bien recibidos por mi parte, se que su intención siempre fue el crecimiento académico y personal, gracias.

Y por último, pero no por eso el menos importante, sino todo lo contrario, te doy gracias Dios, porque me pusiste en un sitio lleno de buenas personas, me hiciste un instrumento tuyo al atender a tantos pequeños enfermos, muchos de ellos saliendo adelante, algunos otros no tuvieron el mismo fin lamentablemente, pero me enseñaste lo importante que es estar ahí para escuchar a unos padres preocupados por su hijo, para escuchar a un pequeño que solo quiere platicar para sentirse mejor, me diste esa paciencia, esa fuerza para estar ahí y nunca caer, te doy gracias por ello, sin duda se que siempre haz estado ahí para llenarme de bendiciones, y que el ser Pediatra es por ti y para ti.

## TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I .....	1
1. RESUMEN	
CAPÍTULO II .....	4
2. INTRODUCCIÓN	
CAPÍTULO III .....	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
CAPÍTULO IV .....	14
4. JUSTIFICACIÓN	
CAPÍTULO V .....	15
5. OBJETIVOS	
CAPÍTULO VI .....	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS	
CAPÍTULO VII .....	25
7. RESULTADOS	
CAPÍTULO VIII .....	38
8. DISCUSIÓN	

CAPÍTULO IX .....	44
-------------------	----

## 9. CONCLUSIONES

CAPÍTULO X .....	45
------------------	----

## 10. BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO XI .....	53
-------------------	----

## 11. ANEXOS

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de la demografía materna.....	26
Tabla 2. Condiciones de salud de las madres previas a su embarazo.....	27
Tabla 3. Clasificación del IMC de las madres.....	28
Tabla 4. Condiciones de salud de las madres y patologías durante el embarazo.....	28
Tabla 5. Variables demográficas de los recién nacidos.....	29
Tabla 6. Peso neonatal en patología materna.....	30
Tabla 7. Asociaciones entre haplotipos de FTO y sobrepeso-obesidad en madres.....	31
Tabla 8. Asociaciones entre haplotipos de FTO y sobrepeso-obesidad en madres.....	32
Tabla 9. Asociaciones entre 3 SNPs y PBEG (peso bajo para edad gestacional)/PAEG (peso adecuado para edad gestacional)/PGEG (peso grande para edad gestacional) en neonatos mexicanos.....	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.....	20
Figura 2. Diagrama de flujo del análisis genético.....	21
Figura 3. Diagrama de las muestras de binomios seleccionados para el estudio.....	25

## **CAPITULO I**

### **RESUMEN**

#### **Antecedentes**

La obesidad y sus complicaciones son el resultado de una combinación de factores, tales como el estilo de vida, factores psicológicos y la genética. Los factores genéticos incluyen los polimorfismos (SNPs) en genes que codifican proteínas reguladoras y citocinas proinflamatorias que pueden modificar la composición corporal. Actualmente se han encontrado diversos SNPs asociados con el desarrollo de la obesidad y la adiposidad, siendo los más recurrentes los de los genes *FTO* y *LEPR*. El objetivo de nuestro estudio es determinar la asociación de SNPs en los genes *FTO* (rs9939609, rs9930506) y el gen *LEPR* (rs1137101) con sobrepeso y obesidad en mujeres embarazadas y sus recién nacidos en un Hospital Universitario.

#### **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo, comparativo y ciego; el cual se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio Nacional Biobanco, donde se utilizaron los datos y muestras de sangre obtenidas desde diciembre del 2015 hasta Noviembre del 2019 de 304 madres y sus recién nacidos en el Servicio de Tococirugía del Departamento de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Se realizó una aleatorización del



total de binomios madre-recién nacido (304) y se tomaron 121 binomios madre-recién nacido, los cuales se clasificaron en base al IMC materno. Para el estudio se utilizaron las muestras de ADN extraídas a partir de sangre de cordón umbilical del recién nacido y de la sangre periférica de la madre y se realizó la genotipificación de los SNPs de los genes *FTO* (rs9939609 y rs9930506) y *LEPR* (rs1137101) mediante la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qPCR) con sondas TaqMan. Además, se calculó el riesgo genético relativo de los genes en estudio para el desarrollo de sobrepeso y obesidad en las mujeres embarazadas y sus recién nacidos.

## **Resultados**

Se seleccionaron 121 binomios de manera aleatoria de los 304 binomios madre-recién nacido totales: se contabilizaron 121 mujeres embarazadas, la mayoría de entre 19-34 años (76%), 66 con IMC alterado (54.5%), de estas, 35 (53%) tenían sobrepeso y 29 (43.9%) obesidad. Con respecto a los recién nacidos, 64 (52.9%) fueron hombres y 57 (47.1%) mujeres. De acuerdo con su peso para la edad gestacional, 13 (10.7%) tuvieron peso bajo y 6 (5%) peso grande. Posterior al análisis de asociación del peso de la madre entre los SNP de los genes *FTO* y *LEPR* en casos y controles pareados madre-madre e hijo-hijo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con los SNP rs9930506 y rs9939309 del gen *FTO*; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas del peso del producto para la edad gestacional con los SNP rs9930506 y rs9939309 del gen *FTO*. Sin embargo, se encontró una asociación de riesgo para peso bajo para edad gestacional con la presencia del alelo A en un modelo recesivo (AA)

del SNP rs1137101 (*LEPR*), tras ser comparado con los neonatos con peso adecuado ( $P = 0.0516$ , OR 3.2653, IC 95% 0.9917-10.7510;  $P(X^2) = 0.0429$ ) y que aumentó ligeramente en significancia cuando fue comparado contra la suma de neonatos con peso adecuado + neonatos con peso grande para la edad gestacional ( $P = 0.0387$ , OR 3.51, IC 95% 1.06-11.54;  $P(X^2) = 0.03055$ ).

### **Conclusiones**

Para la población mexicana estudiada, los 3 SNP analizados, de consistente y elevada asociación con la obesidad que han sido replicados panpoblacionalmente, ninguno fue asociado con obesidad en las madres como era esperado; únicamente el alelo A del rs1137101 del gen *LEPR* mostró una significancia estadística de asociación, pero con el peso bajo para la edad gestacional, que también fue significativo como dato demográfico junto con la obesidad de tipo III.

## **CAPITULO II.**

### **INTRODUCCIÓN**

La obesidad es una patología crónica compleja, de causas multifactoriales, en donde influyen la interacción de factores genéticos, ambientales y sociales, así como de estilos de vida, y otros determinantes de tipo social y económico. Esta enfermedad se distingue por un aumento en los depósitos de grasa en el cuerpo, y una ganancia de peso secundaria, que es causada por un balance positivo energético, con mayor ingesta que el gasto de energía, y un almacenamiento de energía restante en forma de depósitos de grasa en el organismo (1-5).

La obesidad se asocia con una pérdida en la salud, y es un factor de riesgo de diversas enfermedades metabólicas y cardiovasculares, como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, dislipidemias, enfermedades osteoarticulares, y malignidad en mama, próstata y colon, así como apnea obstructiva del sueño, entre otras (6-7). En las etapas

tempranas de la vida, se asocia en la niñez con mayor riesgo de muerte prematura, y discapacidad a lo largo de la vida.

En cuatro décadas ha habido un cambio en el perfil epidemiológico de nuestro país, donde han disminuido problemas mayores de salud pública, como desnutrición y enfermedades infectocontagiosas, trasladándose a otro tipo de enfermedades de curso crónico, tales como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles de tipo nutricional (8).

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en el año 2012, en la que se obtuvo mediciones antropométricas y se calcularon estimaciones de prevalencias de sobrepeso y obesidad en adultos encima de los 20 años, se encontró que la prevalencia de ambas fue de 73% en mujeres y 69.4%. Por otro lado, en adolescentes mujeres, la prevalencia fue de 35.8%, mientras que, en varones, de 34.1%. Por otro lado, en niños en etapa escolar, la prevalencia fue de 32% en niñas y 36.9% en niños (8).

Existen estudios que apuntan hacia combinaciones de factores genéticos y ambientales en la fisiopatología y desarrollo de obesidad en la población, donde el factor genético ha sido propuesto como asociado hasta un 50% de causalidad en casos específicos de obesidad, sin embargo, no se ha completado el panorama genético de obesidad hasta la fecha, y la información actual no es

suficiente para explicar la complejidad del problema, principalmente por la distribución hereditaria y ancestral de las diferentes poblaciones.

Sin embargo, los avances en genómica han permitido una mejor comprensión de los mecanismos de consumo y gasto energético en el humano, a través de la identificación de una red de señalización en el cuerpo que controla las funciones, junto con una lista de genes candidatos para explicar la ganancia normal y anormal de grasa.

Por medio de análisis de genoma completo (Genome-Wide Association Study o GWAS), se ha logrado entablar diferente información consistente con la identificación de genes que participan en la regulación de la adiposidad, los cuales han sido reportados que están presentes en todos los cromosomas. Además, gracias a estos estudios genéticos se ha logrado identificar genes candidatos que puedan explicar la relación funcional con el tejido adiposo.

El avance en el conocimiento en los últimos años ha fijado una importancia en los retos durante periodos críticos del desarrollo, como la formación intrauterina y la lactancia, asociados a cambios epigenéticos que se manifiestan en la función endócrina del organismo y explicar algunos rasgos de la obesidad (10).

Estas modificaciones se encuentran en concordancia con cambios indirectos sobre el ADN que afectan principalmente regiones no codificantes y se

asociación a la alteración de la descendencia durante el embarazo con problemas, incluso en generaciones posteriores. Estas modificaciones tempranas en la programación del desarrollo apuntan hacia la explicación del desarrollo de enfermedades crónicas, como diabetes mellitus e hipertensión, y su desarrollo temprano en los individuos (10).

Estos conocimientos y conclusiones fueron obtenidos a partir de observaciones epidemiológicas que han sido incluso demostradas en modelos animales, y que han permitir mejor entender los cambios en la programación durante el embarazo y extrapolar dichas entidades a condiciones que afectan al hombre.

La adiposidad es un rasgo fenotípico que está aparentemente definido por la genética de los individuos, y que, aunque se reconoce el papel de los factores ambientales en su desarrollo, existe suficiente evidencia científica que atribuye el factor genético sobre la acumulación normal y anormal del tejido adiposo (11).

En los últimos 15 años se han descrito los detalles de los mecanismos celulares y moleculares en el control de regulación del consumo y gasto de la energía metabólica en un individuo, y se ha desarrollado una mejor base para entender el papel que juegan los genes en la acumulación y distribución del tejido adiposo y la adiposidad.

Además, se cuenta con evidencia, producto de métodos genómicos, que ha logrado enriquecer la comprensión del control genético de la biología del tejido adiposo, además de la participación de algunos genes en la promoción del acúmulo de grasa que se asocian al desarrollo de obesidad y de las comorbilidades asociadas al exceso de grasa corporal.

Esto también explica que algunos rasgos del fenotipo de obesidad no puedan ser explicados a través de la herencia simple de Mendel, en la misma familia.

Para la definición de un gen candidato, se consideran dos aspectos: primero, la que se deriva de genes o productos finales que están asociados con cierta función biológica de interés, que le dan un significado funcional directo a este gen de interés, y al mismo tiempo, un papel biológico explícito; además, se considera también que el gen candidato deriva de un análisis genómico y de la identificación de genes en desequilibrio, que se asocian estadísticamente con algunos rasgos de la obesidad.

La variación del ADN en algún lugar específico ocasiona una variante génica, y cuando se presenta en más del 1% de la población se le considera o denomina como polimorfismo o SNP (por sus siglas del inglés, single nucleotide polymorphism). Sin embargo, cuando se tiene una incidencia menor del 1% de esta variante, se le considera una mutación (12).

Dentro de los genes candidatos a mayor aceptabilidad biológica, se han comenzado a incluir todos los genes colocados después del descubrimiento de la leptina en el año 1995, y que, con la integración del círculo hipotalámico de control neural del apetito, se ha modificado por completo la manera en que entendemos los mecanismos de control en el consumo energético animal (13).

En la actualidad se conocen la mayoría de los mediadores de diferentes etapas del control del mecanismo, que influyen en la frecuencia de la ingesta alimentaria, y se han incluido algunos genes de estos neurotransmisores, modulares o receptores, para el entendimiento de la obesidad y sus implicaciones. De esta manera el modelo de ratón Ob/Ob, en donde se describió por primera vez el gen de la leptina, y su implicación en el control del apetito, permitió el alcance de evidencia de un defecto de tipo monogénico o asociado a un solo gen, conectado directamente con la presentación de la obesidad (13,25).

La leptina participa por medio de la unión con su receptor a nivel de hipotálamo, en el circuito de regulación del apetito, a través de la supresión del neuropéptido Y e inducción de activación de la proopiomelanocortina, para después segmentarse en la hormona estimulante de melanocitos y la hormona adrenocorticotrópica. La porción alfa de la hormona estimulante de melanocitos se une al receptor neuronal con un efecto supresor del apetito (14, 25).



El gen *FTO*, el cual está localizado en el cromosoma 16, en el brazo corto q12.2, codifica para una proteína conocida como dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, de tipo de oxigenasas del Fe (II) y 2-oxoglutarato (2OG) (15). Se ha descrito y propuesto que el gen *FTO* está tiene una función en la demetilación o reparación del ADN, sin embargo, no se conoce en la actualidad el mecanismo molecular exacto con su asociación con la obesidad (16).

Este gen parece asociarse con el control de la saciedad e hiperfagia. Cecil et al. estudiaron el SNP rs9939609 en un grupo de niños escoceses y concluyeron que los niños portadores del alelo A presentan mayor resistencia a la insulina, y una preferencia por ingestas altas en calorías (17).

Por lo anterior, se han realizado estudios que analizan algunos polimorfismos del gen *FTO* con antropometría, como el índice de masa corporal, y se ha observado que incluso el polimorfismo rs9939609 se asocia con una acumulación en la grasa corporal en personas con obesidad, lo cual acentúa la disminución de actividad física que permite esta acumulación. Con ello, se ha asociado al gen *FTO* con un rol en la lipólisis, ya que este gen tiene una expresión en el tejido adiposo y adipocitos, y se ha propuesto que una subexpresión del gen se relaciona con una transformación de preadipocitos a adipocitos maduros (18).

Otra asociación del gen *FTO* con obesidad se obtuvo en modelos animales “knockout”, donde se presentó un retraso en el crecimiento posnatal y una menor

acumulación de tejido graso. Se encontró que estos animales gastan mayor energía, incluso cuando tienen menor movimiento y mayor consumo de alimentos. Estos experimentos han permitido encontrar una asociación del gen *FTO* con la homeostasis del gasto energético (19). En una muestra en población adulta mexicana realizada por Villalobos et al., se encontró una asociación fuerte del SNP rs9939609 del gen *FTO* con obesidad mórbida, en clasificación III de acuerdo con la OMS (20).

## **CAPÍTULO III.**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obesidad infantil es un problema de salud pública que comienza a tener auge alrededor del mundo, de etiología compleja y con consecuencias graves a plazos medianos y a largo plazo. Debido a esto, resulta imperante el desarrollo y aplicación de medidas de intervención que prevengan, retrasen o contrarresten los efectos de esta enfermedad en los población infantil y adolescente.

La identificación de factores de riesgo para desarrollar sobrepeso y obesidad desde etapas tempranas como los primeros días de vida tienen un gran impacto en la salud del infante, previniendo las complicaciones futuras de este padecimiento.

Por otro lado, el peso al nacer es un parámetro muy importante ya que representa un predictor, no sólo de la salud perinatal, sino también para el posterior desarrollo y crecimiento durante la infancia, adolescencia y adultez. Este es influenciado por el peso materno previo y durante el embarazo, tanto el bajo peso y el sobrepeso u obesidad materno, están asociados a un mayor riesgo

de complicaciones obstétricas y neonatales, incluidos trastornos metabólicos y cardiovasculares que pueden desarrollar posteriormente durante la vida del recién nacido (21-22).

La obesidad y sus complicaciones son el resultado de una combinación de factores, tales como el estilo de vida, factores psicológicos y la genética. Los factores genéticos incluyen los SNPs en genes que codifican proteínas reguladoras y citocinas proinflamatorias que pueden modificar la composición corporal (23).

Actualmente se han reportado diversos SNPs asociados en el desarrollo de la obesidad y la adiposidad, siendo los más estudiados los del gen *FTO* y *LEPR* (24). Por tal motivo es de gran interés el poder detectar de manera temprana en los recién nacidos los SNPs, para realizar una genotipificación de nuestra población y determinar si existe alguna asociación entre el IMC materno previo y durante el embarazo y su manifestación en el recién nacido.

## **CAPÍTULO IV**

### **JUSTIFICACIÓN**

El conocimiento derivado de este tipo de estudios genéticos y epidemiológicos en humanos permite son importantes para evaluar el estado de salud de los niños en su vida temprano y su asociación con el embarazo, para poder establecer medidas preventivas de patologías que se pueden presentar posterior en la vida.

Hasta el día de hoy, no se ha realizado una propuesta de esta índole en población mexicana, sin embargo, creemos que existen beneficios sobre su conocimiento y un impacto importante en términos de sanidad. Actualmente, no existen muchos centros que evalúen este tipo de estudios de tipo genómico, abriéndose como un área importante de estudio.

## CAPÍTULO V

### OBJETIVOS

#### Objetivo general

Determinar la asociación de SNPs en los genes *FTO* (rs9939609, rs9930506) y *LEPR* (rs1137101) con sobrepeso y obesidad en mujeres embarazadas y sus recién nacidos.

#### Objetivos específicos

- Realizar la genotipificación de los 3 polimorfismos en los binomios madre-hijo.
- Determinar la asociación de los polimorfismos con el IMC materno y la clasificación del peso para edad gestacional del recién nacido.
- Calcular el riesgo genético relativo de los SNPs en los genes *FTO* y *LEPR* para el desarrollo de sobrepeso y obesidad en embarazadas y sus recién nacidos.

## **CAPÍTULO VI**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **TIPO DE ESTUDIO**

##### **PACIENTES**

Fue un estudio con diseño observacional, transversal, descriptivo, comparativo y ciego; el cual se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio Nacional Biobanco del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde se utilizaron los datos y muestras de sangre obtenidas desde el año 2015 con número de proyecto previo PE15-013, dichas muestras se comenzaron a recolectar desde diciembre del 2015 hasta Noviembre del 2019 de 304 madres que acudieron al Servicio de Tococirugía del Departamento de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José E. González” para ser atendidas por la terminación de su embarazo, ya sea vía parto o cesárea.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) Recién nacido en el Hospital Universitario “Dr. José E. González”, 2) Nacidos por parto o cesárea, 3) Género masculino o femenino, 4) de término, pretérmino o postérmino, 5) Recién nacidos de madres con IMC normal, sobrepeso u obesidad y 6) Madre, padre o

tutor legal que firme consentimiento informado como representante legal del sujeto en estudio. Se excluyeron los recién nacidos con anormalidades congénitas mayores y a los que tuvieran algún evento médico que comprometiera la vida del paciente, además se eliminaron a quienes tuvieran una historia clínica incompleta, muestra inadecuada y en donde el consentimiento informado no se haya llenado adecuadamente.

Se realizó una aleatorización del total de binomios madre-recién nacido (304) del Laboratorio Nacional Biobanco y se tomaron 121 binomios madre-recién nacido, los cuales se clasificaron en 6 grupos en base al IMC materno (1. Normal, 2. Sobrepeso, 3. Obesidad grado I, 4. Obesidad grado II, 5. Obesidad grado III y 6. Bajo). Teniendo las siguientes variables maternas: edad materna, estado civil, lugar de nacimiento, escolaridad, ocupación, patologías previas y durante el embarazo, antecedente de hijos con PBEG y PGEG, peso y talla previo al embarazo y su clasificación por IMC. También, las siguientes variables neonatales: Edad gestacional por Capurro, peso, talla, perímetro cefálico y su clasificación de peso de acuerdo a la edad gestacional (bajo, adecuado y grande), número de consultas de control prenatal, tipo de producto, género y vía de nacimiento.

Para el estudio se utilizaron las muestras de ADN extraídas a partir de sangre de cordón umbilical del recién nacido y de la sangre periférica de la madre que se encontraban almacenadas a -80°C.



## ESTUDIOS MOLECULARES

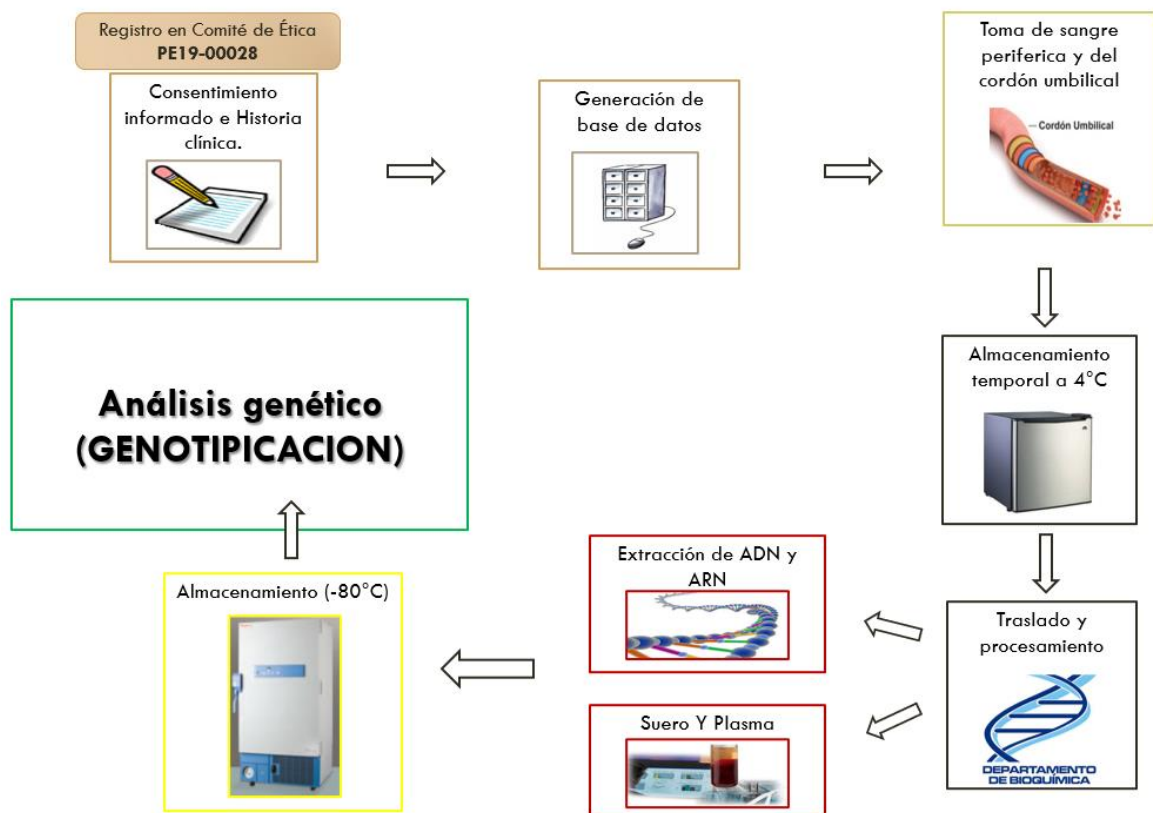
Los tres polimorfismos (SNPs) de los genes *FTO* (rs9939609 y rs9930506) (ZhangQ2017, 26) y *LEPR* (rs1137101) se genotipificaron mediante ensayos basados en la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (qPCR) con sondas TaqMan utilizando el sistema “TaqMan® SNP Genotyping Assays” prediseñados por la compañía ThermoFisher Scientific consistentes de dos sondas Taqman (una específica para cada alelo, marcadas con fluoróforos VIC o FAM). Todas las reacciones se realizaron siguiendo las condiciones universales de amplificación y detección establecidas por el proveedor. Los ensayos de qPCR fueron realizados en un termociclador StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems) y con una lectura final (Figura 1).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

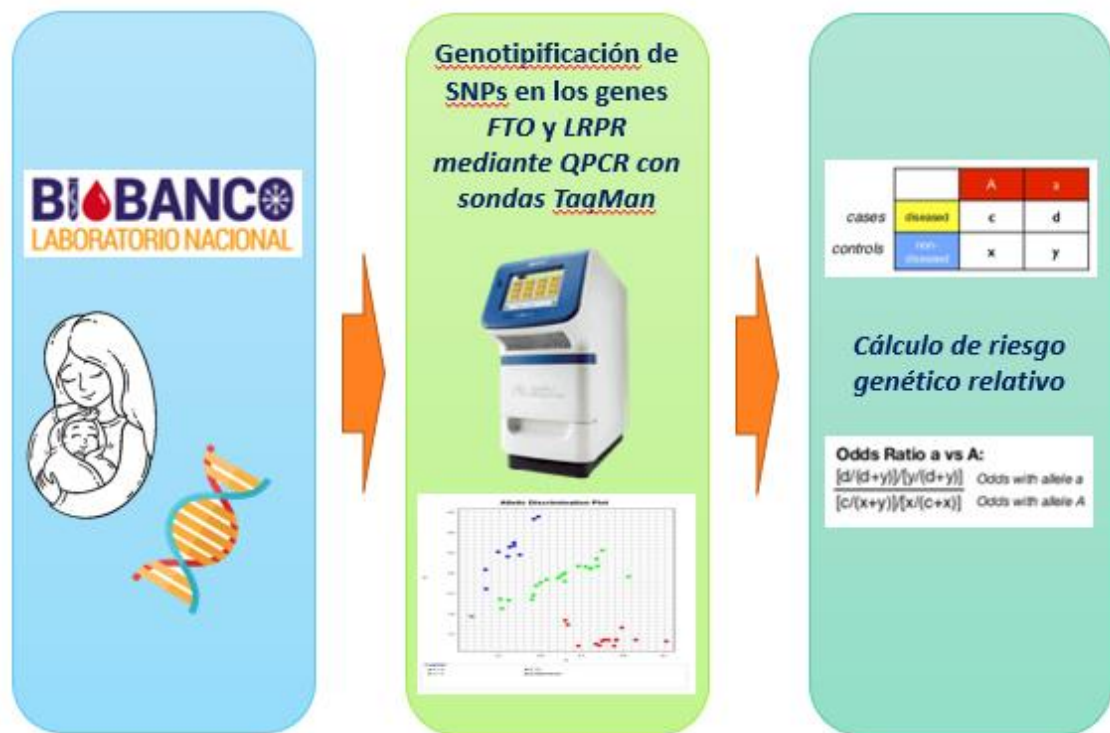
Cada uno de los consentimientos informados firmados por las madres de los recién nacidos en el estudio previo, así como las historias clínicas que contenían la información clínica relevante se almacenaron en carpetas debidamente identificadas generando la base de datos que permitió el análisis de los datos demográficos y descriptivos en el proyecto madre, que a su vez permitió en esta siguiente fase y una vez realizados los análisis genéticos correspondientes, un mayor número de análisis con aporte de información (Figura 2).

Se protegió la identidad de los participantes, de acuerdo con lo estipulado en la Ley de Protección de datos personales de los particulares. El presente estudio cumplió con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, las consideraciones éticas nacionales.

La investigación se realizó bajo la clasificación sin riesgo para los participantes, por ser un estudio de índole transversal sin intervenciones y observación directa de los hallazgos en los pacientes.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio.



**Figura 2.** Diagrama de flujo del análisis genético.

## Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de la muestra ( $n$ ) a partir de la fórmula de poblaciones finitas y comparación de proporciones con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

valor P1	0.7
valor Q1	0.3
valor P2	0.9
valor Q2	0.1
valor K	7.9

Utilizando una fórmula para la comparación entre proporciones entre grupos, con una nivel de confiabilidad del 95% de forma bilateral y así con un nivel de potencia del 80% esperando encontrar una diferencia mínima de la presencia de polimorfismos de 20% entre las mujeres embarazadas con IMC normal y las que tenían un IMC elevado (sobrepeso y obesidad) se requería una muestra mínima de 120 mujeres embarazadas. En nuestro estudio se seleccionaron como se menciona previamente por aleatorización a 121 binomios madre-recién nacido.

## Análisis estadístico

Se analizó la base de datos del Biobanco con ayuda del paquete estadístico IBM SPSS versión 25 (IBM Corp., Armonk, NY).

Para el análisis estadístico de los datos demográficos se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias absolutas. El análisis de datos cualitativos y cuantitativos utilizó el cálculo de medias o medianas, con desviación estándar o límites, por medio de la Prueba de T de Student, además de Chi cuadrada y correlación bivariada con la Prueba de Pearson. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Para el cálculo de riesgo genético relativo de los SNPs en los genes *FTO* y *LEPR* en embarazadas y sus recién nacidos, se realizó una razón de momios, con la ayuda de la siguiente fórmula:

$$[d/(d+y)]/[y/(d+y)] / [c/(x+y)]/[x/(c+x)]$$

Donde los valores numéricos derivan de acuerdo al siguiente cuadro:

	A	a
Sobrepeso y <i>obesidad</i>	c	d
<i>Sin</i> sobrepeso y <i>obesidad</i>	x	y

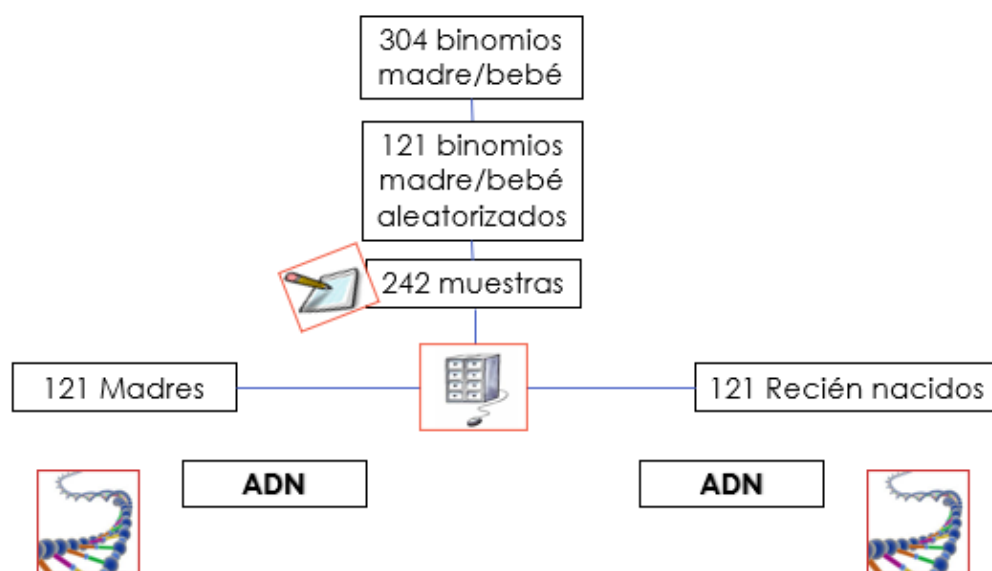
## **Presupuesto**

Recursos propios del Departamento de Pediatría y del Laboratorio Nacional Biobanco del Dept. de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León.

## CAPÍTULO VII

### RESULTADOS

Se revisaron de forma retrospectiva muestras de DNA del Laboratorio Nacional Biobanco del Dept. de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad Medicina. Se seleccionaron 121 binomios de manera aleatoria de los 304 binomios madre-recién nacido totales, disponibles en la base de datos (Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama de selección de las muestras de DNA de los binomios.



En la descripción de las variables demográficas de las madres (Tabla 1), se contabilizaron 92 mujeres embarazadas de entre 19-34 años (76%), predominando el estado civil unión libre en 58 de ellas (47.9%), siendo originarias de Monterrey 75 (62%) mujeres embarazadas, en cuanto a la escolaridad, la mayoría tuvo secundaria terminada (66, 54.5%) y la mayoría ama de casa de ocupación (103, 85.1%).

**Tabla 1. Descripción de la demografía materna.**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Edad materna</b>	121	
≤18 años	14	11.6
19 – 34 años	92	76
≥35 años	15	12.4
<b>Estado civil</b>	121	
Unión libre	58	47.9
Casada	34	28.1
Soltera	27	22.3
Viuda	2	1.7
<b>Municipio</b>	121	
Monterrey	75	62
Área Metropolitana	35	28.9
Zona rural	10	8.3
Otro estado	1	0.8
<b>Escolaridad</b>	121	
Ninguna	1	0.8
Primaria	17	14
Secundaria	66	54.5
Preparatoria / Técnica	28	23.1
Licenciatura	9	7.5
<b>Ocupación</b>	121	
Ama de casa	103	85.1
Empleada	10	8.3
Otro	8	6.6

Se analizó también el estado de salud de las madres previo al embarazo, como se muestra en la Tabla 2, se encontró que hasta el 62.8% de ellas presentaban alguna patología, siendo la más frecuente el sobrepeso y obesidad con un 74.4%. En cuanto a la clasificación en base al IMC materno (Tabla 3), 55 mujeres embarazadas tuvieron un IMC normal (45.5%) y 66 mujeres embarazadas tuvieron un IMC alterado (54.5%) siendo el sobrepeso el más frecuente alcanzando un 53% .

**Tabla 2. Condiciones de salud de las madres previas a su embarazo.**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Previamente sana</b>	51	37.2
<b>Patología previa embarazo</b>	86	62.8
DM tipo 2	1	1.1
Sobrepeso / Obesidad	64	74.4
Hipertensión arterial	2	2.3
Alergias	8	9.3
Enfermedad Autoinmune	2	2.3
Otras	9	10.4
<b>Antecedente de producto &lt;1500 g</b>	2	1.7
<b>Antecedente de producto &gt;4000 g</b>	9	7.4

**Tabla 3. Clasificación del IMC de las madres.**

Variable	n (%)	Media (DE)	Min – Max
<b>Peso previo a embarazo</b>	121	66.06 (±16.20)	40.0 – 115.0
<b>IMC</b>	121	26.3 (±5.85)	18.06 – 41.30
<b>Madres con IMC normal</b>	55 (45.5)		
<b>Madres con IMC alterado</b>	66 (54.5)		
Peso bajo	2 (3.1)		
Sobrepeso	35 (53)		
Obesidad	29 (43.9)		

Como se puede observar en la Tabla 4, se encontró en nuestro estudio que hasta un 69.8% de las mujeres embarazadas presentaba alguna patología asociada al embarazo, siendo la más frecuente las infecciones (65.9%) seguida de la Diabetes gestacional (13.6%).

**Tabla 4. Condiciones de salud de las madres y patologías durante el embarazo.**

Variable	n	%
<b>Sana</b>	38	30.2
<b>Patología durante embarazo</b>	88	69.8
Diabetes gestacional	12	13.6
Hipertensión arterial	6	6.8
Preeclampsia	5	5.6
Infección	58	65.9
Otras	7	7.9

Analizando las variables de los recién nacidos (Tabla 5), encontramos que hasta un 73.6% de ellos tenían un adecuado control prenatal de entre 5-9 consultas, en cuanto al género fue similar la relación entre los dos con 64 recién nacidos masculinos (52.9%) y 57 recién nacidos femeninos (47.1%), también se observó un porcentaje elevado de cesáreas con un 54.5% en comparación con un 45.5% de partos eutócicos. Casi todos tenían un Capurro de término (87.6%) y en cuanto el peso hasta un 84.3% presentaron un peso de tipo adecuado para su edad gestacional (PAEG) .

**Tabla 5. Variables demográficas de los recién nacidos.**

Variable	n	%	Media (DE)	Min – Max
<b>Control prenatal</b>	121			
Sin consultas	2	1.7		
1 – 4 consultas	10	8.3		
5 – 9 consultas	89	73.6		
>10 consultas	20	16.5		
<b>Producto</b>	121			
Único	116	95.8		
Múltiple (mono – bi)	1	0.8		
Múltiple (bi – bi)	4	3.3		
<b>Género</b>	121			
Masculino	64	52.9		
Femenino	57	47.1		
<b>Vía de nacimiento</b>	121			
Parto eutócico	55	45.5		
Cesárea	67	54.5		
<b>Capurro</b>			38.6 (±1.86)	30.0 – 42.2
Término	106	87.6		
Pretérmino	12	9.9		
Postérmino	3	2.5		
<b>Peso neonatal</b>			3184 (±570.3)	1110 – 4490
PAEG	102	84.3		
PBEG	13	10.7		
PGEG	6	5.0		
<b>Perímetro cefálico</b>			34.2 (±2.22)	21.0 – 38.0
<b>Talla</b>			49.9 (±3.1)	36.0 – 56.0

Se comparó el peso de los recién nacidos con alguna patología materna contra el peso de los recién nacidos de madres sanas. De las 64 madres con sobrepeso y/u obesidad previa al embarazo la media del peso en el recién nacido fue de 3,223 gramos, sin presentar significancia estadística. De estas madres, 3 presentaron únicamente obesidad grado III con peso neonatal de 2,696 gramos, el cual resultó ser estadísticamente significativo con una  $p = 0.05$  al compararse contra el peso neonatal de madres sanas (Tabla 6). Además, se encontró significancia estadística en las madres con peso bajo según el IMC con peso neonatal de 2,570 gramos con una  $p = 0.03$  comparándose contra el peso neonatal de madres sanas.

**Tabla 6. Peso neonatal en patología materna.**

Variable	N	Media (DE)	p
<b>Patología previo embarazo</b>			
Sobrepeso/Obesidad	64	3223.7 ( $\pm 617.6$ )	0.424
Alergias	8	2717.5 ( $\pm 872.5$ )	0.151
Hipertensión arterial	2	3102.5 ( $\pm 710.6$ )	0.895
Enfermedad Autoinmune	2	2935.0 ( $\pm 586.8$ )	0.650
<b>Patología gestacional</b>			
Diabetes Gestacional	12	3274.5 ( $\pm 608.4$ )	0.597
Hipertensión Arterial	6	3033.3 ( $\pm 974.1$ )	0.707
Infecciones	58	3158.3 ( $\pm 575.7$ )	0.626
Peso Bajo	1	2570.0 ( $\pm 127.2$ )	0.035*
Sobrepeso/Obesidad	64	3223.7 ( $\pm 617.6$ )	0.424
Sobrepeso	35	3318.4 ( $\pm 582.9$ )	0.109
Obesidad I	17	3216.1 ( $\pm 725.3$ )	0.845
Obesidad II	9	3045.8 ( $\pm 560.8$ )	0.459
Obesidad III	3	2696.6 ( $\pm 235.0$ )	0.050*

\*Significancia estadística  $p \leq 0.05$ .

## Genotipificación de los SNPs en los genes *FTO* y *LEPR*

Posterior al análisis de asociación entre los SNP de los genes *FTO* y *LEPR* en casos y controles pareados madre-madre, de acuerdo con el peso de la madre, no se encontraron diferencias significativas de forma estadística con los SNP rs9930506 y rs9939309 del gen *FTO*, como se puede resumir en las Tablas 7 y 8. Tampoco se encontraron diferencias al realizar el mismo análisis de asociación con casos y controles hijos-hijos.

**Tabla 7. Asociaciones entre haplotipos de *FTO* y sobrepeso-obesidad en madres**

Genotipo	Casos	Controles	P (X <sup>2</sup> )	OR (CI 95%)	P (Fisher)
Ms vs Ms	Mamas obes	Mamas N			
<b>Haplos <i>FTO</i></b>					
AG/AG	5 (2)	1 (0)		1	
TA/AG	17	14		5.7647 (0.6314-52.6288)	0.1205
TA/TA	35	30		6.0000 (0.6980-51.5776)	0.1026
Dominante			0.1754	0.2455 (0.0276-2.1793)	0.2310
Recesivo			0.4433	0.7292 (0.3248-1.6370)	0.5406
<b>Haplos <i>FTO</i></b>					
HAP/ HAP	0	1		1	
TA/ HAP	4	10		0.7778 (0.0263-22.9774)	0.8843
TA/TA	35	30		0.2864 (0.0112-7.2909)	0.4490
Dominante			0.3263	2.9259 (0.1157-74.0062)	1.0000
Recesivo			0.0576	3.2083 (0.9248-11.1308)	0.0851
hijos vs hijos	Peso bajo	Peso normal			
<b>Haplos <i>FTO</i></b>					
AG/AG	0 (1)	3 (1)		1	
TA/AG	3	27		2.2500 (0.1856-27.2728)	0.5241
TA/TA	6	55		2.2917 (0.2190-23.9764)	0.4887
Dominante			0.5484	0.8802 (0.0424-18.2539)	1.0000

Recesivo			0.8058	0.8455 (0.2215-3.2274)	1.0000
<b>Haplos FTO</b>					
HAP/ HAP	0	1		1	
TA/ HAP	3	15		1.4762 (0.0491-44.4263)	0.8226
TA/TA	6	55		2.8462 (0.1047-77.3364)	0.5347
Dominante			0.7057	0.4043 (0.0153-10.6532)	1.0000
Recesivo			0.4732	0.5818 (0.1307-2.5908)	0.4370
hijos vs hijos	Peso alto	Peso normal			
<b>Haplos FTO</b>					
AG/AG	0 (0)	3 (1)		1	
TA/AG	3	28		0.9048 (0.0397-20.6043)	0.9500
TA/TA	3	54		1.7302 (0.0768-38.9974)	0.7302
Dominante			0.6418	0.5449 (0.0253-11.7249)	1.0000
Recesivo			0.5326	0.5926 (0.1128-3.1135)	0.6703
<b>Haplos FTO</b>					
HAP/ HAP	0	1		1	
TA/ HAP	0	15		10.33 (0.1455-734.0860)	0.2830
TA/TA	3	54		5.1905 (0.1770-152.1768)	0.3393
Dominante			0.8348	0.1511 (0.0052-4.4194)	1.0000
Recesivo			0.3486	2.1193 (0.1040-43.1661)	1.0000

**Tabla 8. Asociaciones entre haplotipos de FTO y sobrepeso-obesidad en madres**

<b>Genotipo</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>P (X<sup>2</sup>)</b>	<b>OR (CI 95%)</b>	<b>P</b>
Ms vs Ms	Mamas obes	Mamas N			
<b>Haplos FTO</b>					
H2-H4/H2-H4	7	2		1	
H1/H2-H4	22	24		3.8182 (0.7155-20.3763)	0.1169
H1/H1	34	30		3.0882 (0.5952-16.0226)	0.1795
Dominante			0.1205	0.2963 (0.0589-1.4903)	0.1698
Recesivo			0.9654	1.0161 (0.4936-2.0916)	1.0000
hijos vs hijos	Peso bajo	Peso normal			
<b>Haplos FTO</b>					
H2-H4/H2-H4	1	5		1	
H1/H2-H4	6	43		1.4333 (0.1422-14.4507)	0.7601
H1/H1	6	54		1.8 (0.1792-18.0760)	0.6175
Dominante			0.6700	0.6186 (0.0666-5.7483)	0.5214
Recesivo			0.6445	0.7619 (0.2394-2.4248)	0.7708
hijos vs hijos	Peso alto	Peso normal			

<b>Haplos FTO</b>					
H2-H4/H2-H4	0	5		1	
H1/H2-H4	3	43		1.1299 (0.0512-24.9096)	0.9383
H1/H1	3	54		1.4156 (0.0644-31.1188)	0.8255
Dominante			0.5786	0.7333 (0.0364-14.7591)	1.0000
Recesivo			0.8884	0.8889 (0.1712-4.6140)	1.0000



Tras realizar un análisis de asociación entre los SNP de los genes *FTO* y *LEPR* con el peso para la edad gestacional de los recién nacidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas del peso del producto para la edad gestacional con los SNP rs9930506 y rs9939309 del gen *FTO*. Sin embargo, sí se encontró una asociación de riesgo para peso bajo para edad gestacional con la presencia del alelo A en un modelo recesivo (AA) del SNP rs1137101 (*LEPR*), tras ser comparado con los neonatos con peso adecuado ( $P = 0.0516$ , OR 3.2653, IC 95% 0.9917-10.7510;  $P(X^2) = 0.0429$ ) y que aumentó ligeramente en significancia cuando fue comparado contra la suma de neonatos con peso adecuado + neonatos con peso grande para la edad gestacional ( $P = 0.0387$ , OR 3.51, IC 95% 1.06-11.54;  $P(X^2) = 0.03055$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9. Asociaciones entre 3 SNPs y PBEG (peso bajo para edad gestacional)/PAEG (peso adecuado para edad gestacional)/PGEG (peso grande para edad gestacional) en neonatos mexicanos**

Genotipo	Casos PBEG	Controles PAEG	P ( $X^2$ )	OR (CI 95%)	P
<b>rs9930506</b>					
AA	3	39		1	
AG	1	27		1.6216 (0.4867-5.4028)	0.4311
GG	0	2		2.5 (0.2392-26.1236)	0.4441
Dominante			0.3623	1.7073 (0.5349-5.4490)	0.3663
Recesivo			0.5362	2.0208 (0.2084-19.5986)	0.5439
<b>rs9930506</b>	<b>PGEG</b>	<b>PAEG</b>			
AA	2	39		1	
AG	0	27		1.6216 (0.3108-8.4602)	0.5663

GG	0	2		1.9206 (0.0853-43.2421)	0.6812
Dominante			0.6491	1.4634 (0.2814-7.6114)	0.6508
Recesivo			0.6193	1.6667 (0.0807-34.4181)	0.7409
<b>rs9930506</b>	<b>PBEG</b>	<b>PAEG + PGEG</b>			
AA	3	41		1	
AG	1	27		1.5750 (0.4749-5.2238)	0.4577
GG	0	2		2.6250 (0.2514-27.4120)	0.4201
Dominante			0.3808	1.6705 (0.5255-5.3097)	0.3845
Recesivo			0.5005	2.1458 (0.2214-20.8003)	0.5100
<b>rs9939609</b>	<b>PBEG</b>	<b>PAEG</b>			
AA	0	3		1	
AT	0	23		1.531 (0.0715-32.4303)	0.7874
TT	4	42		1.6202 (0.0828-31.7115)	0.7505
Dominante			0.4119	1.5389 (0.0805-29.4191)	0.7746
Recesivo			0.6783	1.3008 (0.3744-4.5195)	0.6790
<b>rs9939609</b>	<b>PGEG</b>	<b>PAEG</b>			
AA	0	3		1	
AT	0	23		1.184 (0.0535-26.2430)	0.9146
TT	2	42		0.5969 (0.0272-13.0984)	0.7433
Dominante			0.5767	0.7409 (0.0368-14.9130)	0.8448
Recesivo			0.5108	0.5781 (0.1109-3.0125)	0.5153
<b>rs9939609</b>	<b>PBEG</b>	<b>PAEG + PGEG</b>			
AA	0	3		1	
AT	0	23		1.3944 (0.0656-29.6412)	0.8312
TT	4	44		1.5481 (0.0791-30.2886)	0.7733
Dominante			0.4259	1.4488 (0.0758-27.6860)	0.8055
Recesivo			0.6402	1.3433 (0.3883-4.6475)	0.6412
<b>rs1137101</b>	<b>PBEG</b>	<b>PAEG</b>			

AA	1	18		1	
AG	1	34		0.8 (0.1675-3.8220)	0.7797
GG	2	16		2.857 (0.6414-12.7272)	0.1684
Dominante			0.6200	1.4085 (0.3619-5.4821)	0.6213
Recesivo			0.0429	3.2653 (0.9917-10.7510)	0.0516
	<b>PGEG</b>	<b>PAEG</b>			
<b>rs1137101</b>					
AA	0	18		1	
AG	2	34		1.2 (0.2071-6.9521)	0.8388
GG	0	16		0.2837 (0.0130-6.2115)	0.4237
Dominante			0.8503	0.8451 (0.1468-4.8642)	0.8505
Recesivo			0.2128	0.2880 (0.0156-5.3166)	0.4027
	<b>PBEG</b>	<b>PAEG + PGEG</b>			
<b>rs1137101</b>					
AA	1	18		1	
AG	1	36		0.7901 (0.1661-3.7583)	0.7672
GG	2	16		3.0476 (0.6860-13.5393)	0.1430
Dominante			0.6089	1.4222 (0.3669-5.5135)	0.6104
Recesivo			0.03055*	3.5102 (1.0676-11.5411)	0.0387*
<b>ODDS RATIO General de los alelos</b>					
<b>rs9930506</b>					
A vs G	PBEG vs PAEG			1.5506 (0.6327-3.8)	0.3375
A vs G	PGEG vs PAEG			1.16 (0.3021-4.4773)	0.8263
A vs G	PBEG vs PAEG + PGEG			1.5370 (0.6295-3.7528)	0.3452
<b>rs9939609</b>					
A vs T	PBEG vs PAEG			1.4438 (0.4719-4.4172)	0.5198
A vs T	PGEG vs PAEG			0.7875 (0.2041-3.0381)	0.7287
A vs T	PBEG vs PAEG + PGEG			1.4645 (0.4803-4.4659)	0.5024

<b>rs1137101</b>					
A vs G	PBEG vs PAEG			1.9130 (0.8282- 4.4190)	0.1289
A vs G	PGEG vs PAEG			0.5978 (0.1744- 2.0489)	0.4130
A vs G	PBEG vs PAEG + PGEG			1.9667 (0.8535- 4.5317)	0.853

## DISCUSIÓN

En los últimos años, se ha provisto de evidencia científica que existe una relación entre la nutrición materno-fetal y el desarrollo de desenlaces clínicos a corto y largo plazo en la vida del producto. Por ejemplo, se ha observado una asociación entre la malnutrición fetal en el periodo gestacional tardío con la presencia de enfermedades crónicas en la adultez (27-29). También existen reportes de la asociación de la obesidad o exceso de peso gestacional en mujeres embarazadas, asociado con el desarrollo de hipertensión, diabetes gestacional, parto por cesárea, retención de peso postparto y obesidad (30-33).

Por otro lado, también se ha asociado el índice de masa corporal alto previo al embarazo y el exceso de ganancia de peso gestacional con un mayor peso al nacimiento, así como obesidad en la infancia y en la adultez, además de otras enfermedades metabólicas en los productos (33-37).

Debido a lo anterior, se han creado teorías asociando el riesgo genético de la madre y el producto con los desenlaces clínicos observados en el binomio, posteriormente. De acuerdo con la cohorte Family Atherosclerosis Monitoring In earLY life (FAMILY) por Li et al., se ha descrito que el puntaje de riesgo genético asociado al índice de masa corporal se relacionaba con el peso al nacer, y que el genotipo fetal puede llegar a influir en el metabolismo materno a través de hormonas y proteínas placentarias (38).

Algunos estudios han encontrado una interacción significativa de componentes genéticos específicos y el ambiente obesogénico (39,40). De hecho, Demerath et al., mostraron un incremento en la contribución genética del índice de masa corporal con cohortes de nacimientos posteriores en un estudio no representativo basado en familias (Fels Longitudinal Study) (41). Por otro lado, el estudio Framingham sugirió que existen variantes del gen *FTO* que tuvieron un efecto grande en una cohorte de recién nacidos (42), y un análisis basado en el genoma demostró que existe un incremento en la heredabilidad del índice de masa corporal en participantes del estudio Framingham posterior a 1985 (43).

Da Silva et al. encontraron que, en niños de 4 años, se presentó una asociación significativa entre el genotipo A/A del SNP rs9939609 (*FTO*) con un puntaje Z elevado de índice de masa corporal, el cual permanecía elevado incluso en niños de 8 años, asociado también con diferencias marginales en el volumen de grasa subcutánea. Además, ellos encontraron que en escolares que presentaban al menos una copia del alelo A presentaban mayor índice de masa corporal por puntaje Z y volumen de grasa subcutánea (44).

González JR et al. concentraron un total de 109 SNPs localizados en 12 loci y reportaron su asociación con el índice de masa corporal en individuos de descendencia europea. Con base a este análisis, identificaron las variantes genéticas que más se asociaron a una susceptibilidad alta de perfiles genéticos para sobrepeso y crearon y validaron un puntaje de riesgo genético, que, además

de incluir el gen *FTO*, estudiado en nuestro trabajo, incluyó a los genes *TFAP2B*, *SEC16B*, *ETV5* Y *SH2B1*, presentando una asociación lineal significativa con obesidad, con un riesgo de 1.69 (1.45-1.97) por cada alelo, y un área bajo la curva de 0.727, demostrando un buen rendimiento diagnóstico (45).

La asociación de los SNPs de *FTO* con características relacionadas a la obesidad (como índice de masa corporal, adiposidad, leptina circulante, gasto de energía, descontrol de balance energético, sensibilidad de la saciedad y respuesta a la comida) ha sido uno de los hallazgos más robustos asociados con características complejas y firmemente establecidas en niños (46-50). Algunos estudios han indicado que no existe una asociación entre las variantes de *FTO* con el peso al nacer del producto (46,48,49,51,52), pero aparece después de varias semanas de vida (53) y persiste en la infancia y adolescencia (48,50,54).

De acuerdo con Hebebrand (55), surge la hipótesis de que el ambiente intrauterino es el que tiene más impacto en las variaciones antropométricas del recién nacido y en los niños, templando el efecto de las variantes de *FTO* con el peso del niño, y con mayor impacto a partir de los 4 años, en adelante (46,56), siendo el alelo A el de mayor impacto en los portadores. Se ha visto que el alelo A del gen *FTO* se asocia con un mayor índice de masa grasa-altura; así como con mayor índice de masa corporal, índice de grasa, y concentraciones de leptina, en la adolescencia (57,58). De acuerdo con un estudio europeo que incluyó 655 adolescentes, se encontró una asociación entre el alelo A del SNP rs9939609 (*FTO*) con un incremento en niveles de leptina, independientemente

de la adiposidad (59). Similar a lo encontrado en este estudio, se encontró en nuestro trabajo que, en recién nacidos, no existió una diferencia estadísticamente significativa del genotipo con el peso al nacer, partiendo de la base de que podría tener un impacto en los años subsiguientes.

Además de encontrar una asociación entre el peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, índice cintura-altura y porcentaje de masa grasa en niños y adolescentes con la variante rs9939609, Xi et al. observaron que por cada copia del alelo A de este SNP del gen *FTO* se relaciona con un incremento en el índice de masa corporal de 0.79 (60).

En un estudio realizado por Marginean et al., buscando evaluar el impacto de los SNP rs9939609 (*FTO*) y rs1137101 (*LEPR*) en la masa grasa del binomio madre-recién nacido, se concluyó que ambos SNP presentaron un impacto en el peso al nacer del producto y su índice de masa corporal. Sin embargo, aunado a lo anteriormente discutido, ellos encontraron que los recién nacidos hijos de madres portadoras de la variante de genotipo AT o AA del SNP rs9939609 (*FTO*) se asoció con menor índice de masa corporal y menor circunferencia de tercio medio de brazo. Con respecto al gen *LEPR*, se observó un mayor índice de masa corporal y peso al nacer en recién nacidos portadores de genotipo AG + GG, provenientes de madres con genotipo AA. Además, se observó que los puntajes de índice de masa corporal menores se presentaron en recién nacidos portadores de genotipos AA + AT cuyas madres presentaron AA + AT del SNP rs9939609 (*FTO*). Asimismo, en ese estudio, los recién nacidos portadores de genotipo AG



+ GG del SNP rs1137101 (*LEPR*) de madres con un incremento en el índice de masa grasa (tertil superior) tuvieron mayores índices de masa corporal (61). En este estudio, no pudimos confirmar este tipo de asociación, al inverso, el alelo A de este mismo SNP rs1137101 (*LEPR*) en un modelo recesivo fue estadísticamente significativo con el peso bajo para la edad gestacional (Tabla 9). En nuestro estudio, no se encontró que los SNPs de *FTO* se asociaran con peso bajo o grande para la edad gestacional en los recién nacidos, ni tampoco con el peso de la madre. Sin embargo, se encontró en nuestro estudio, similar a lo reportado, que el modelo recesivo para el SNP rs1137101 (*LEPR*) se asoció con mayor riesgo de presentar peso bajo para la edad gestacional en los recién nacidos. Esto abre un campo de estudio para el área de este gen, debido a que, contrario a la literatura revisada, existe un mayor campo de evidencia que sugiere que el gen *FTO* puede tener un impacto en el peso del recién nacido, y otros desenlaces antropométricos y asociados con riesgo cardiovascular. Sin embargo, con respecto al gen *LEPR*, existe poca evidencia científica relacionada a su estudio, por lo que la identificación de este gen podría ser crucial, debido a su impacto en un momento más temprano de la vida del neonato.

A pesar de la conclusión anterior, se debe seguir dando un seguimiento a este estudio para obtener información más completa acerca del impacto de ambos genes sobre el peso del recién nacido y de la madre. Esto es, debido a que en nuestro estudio, se encontró que una de las mayores limitantes fue la baja muestra representativa de pesos grandes o bajos para la edad gestacional de los recién nacidos, y mayor de peso adecuado. Debido a esto, se puede sugerir

reclutar una muestra con mayor representatividad de estas subpoblaciones de estudio.

## CONCLUSION

Para la población mexicana estudiada, los 3 SNP analizados, de consistente y elevada asociación con la obesidad que han sido replicados panpoblacionalmente, ninguno fue asociado con obesidad en las madres como era esperado; únicamente el alelo A del rs1137101 del gen LEPR mostró una significancia estadística de asociación, pero con el peso bajo para la edad gestacional, que también fue significativo como dato demográfico junto con la obesidad de tipo III.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouchard C. Gene - environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity* 2008; 16(Suppl 3): S5-S10.
2. Bray G. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clinical Cornerstone* 1999; 2 (3): 1-15.
3. Gardner D. The etiology of obesity. *Mo Med*, 2003. 100 (3): 242-247.
4. Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Revista Medica Brux* 2005;26(4):211-4.
5. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 1998;105(2):145-150.
6. Astrup A, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obesity Reviews*, 2008;9(Suppl 1):48-52.
7. Clark JM. The challenge of obesity-related chronic diseases. *J Gen Intern Med* 2000;15(11):828-9.
8. INEGI. Estadísticas vitales. Mortalidad. Recuperado en agosto de 2021 desde:  
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
9. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of

- monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20: 501-6.
10. Comuzzie AG, Willimas JT, Blangero MJ. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med*. 2001; 79: 57-70.
11. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci*. 1998;95: 115-28.
12. Brookes JA. The essence of SNPs. *Gene*. 1999;234:177-86.
13. Montague CT, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.
14. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998;19:155-157.
15. Han Z, Niu T, Chang J, Lei X, Zhao M, Wang Q, Cheng W et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*. 2010;464,1205-1209.
16. Scuteri A, Sanna S, Wei-Min C. Genome-Wide Association Scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity related traits. *PloS Genetics*. 2007;3:1200-1210.
17. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associate FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359: 2558-66.
18. Andreasen C, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen et al. Low physical activity accentuates the effect

- of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008;57:95-101.
19. Fischer U, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, Rütke. Inactivation of the FTO gene protects from obesity. *Nature*. 2009; 458: 894-898.
  20. Villalobos-Comparn M, Flores-Dorantes T, Villarreal-Molina T, Rodriguez-Cruz M, Garca-Ulloa A, Robles L et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*. 2008; 16: 2296-2301.
  21. Sanin Aguirre LH, Reza-Lpez S, Levario-Carrillo M. Relation between maternal body composition and birth weight. *Biology Neonate* 2004;86: 55–62.
  22. Longnecker MP, Klebanoff MA, Zou H, et al. Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite and preterm and small-for-gestational-age babies at birth. *Lancet* 2001; 358:110–4.
  23. Loos RJF, Rankinen T. Gene diet interactions on body weight changes. *J American Dietary Association*. 2005;105(Suppl 5):29–34.
  24. Marginean et al. The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers–newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns, *Medicine*, 2016, 95:49.
  25. Svino F. Polymorphisms in Lep and Lepr Genes in Infants Correlation with Serum Leptin Values in the First 6 Months of Life, *J Am Coll Nutr*. 2017.
  26. Zhang Q. Nobel Common Variants Associated with Obesity and Type 2 Diabetes Detected Using a cFDR Method. *Sci Rep*. 2017 27;7(1):16397

27. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-174.
28. Eriksson JG. The fetal origins hypothesis—10 years on. *BMJ* 2005;330:1096-7.
29. Rich JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997;315:396-400.
30. Barker DJ. Obesity and early life. *Obesity Reviews* 2007;8(Suppl 1):45-49. 5
31. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-776.
32. Mannan M, Doi SA, Mamun AA. Association between weight gain during pregnancy and postpartum weight retention and obesity: a bias-adjusted metaanalysis. *Nutr Rev* 2013;71:343-352.
33. Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1046-1055.
34. Reynolds RM, Osmond C, Phillips DI, Godfrey KM. Maternal BMI, parity, and pregnancy weight gain: influences on offspring adiposity in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5365-5369.
35. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birth weight: a within-family comparison. *Lancet* 2010;376:984-990.
36. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010;121:2557-2564.

37. Ludwig DS, Rouse HL, Currie J. Pregnancy weight gain and childhood body weight: a within-family comparison. *PLoS Med* 2013;10:e1001521.
38. Petry CJ, Ong KK, Dunger DB. Does the fetal genotype affect maternal physiology during pregnancy? *Trends Mol Med* 2007;13:414-421.
39. Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, Liu SY, Glymour MM. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA* 2016;316(1):63-69.
40. Rokholm B, Silventoinen K, Tynelius P, Gamborg M, Sørensen TI, Rasmussen F. Increasing genetic variance of body mass index during the Swedish obesity epidemic. *PLoS One*. 2011;6(11):e27135.
41. Demerath EW, Choh AC, Johnson W, et al. The positive association of obesity variants with adulthood adiposity strengthens over an 80-year period. *Hum Hered*. 2013;75(2-4):175-185.
42. Rosenquist JN, Lehrer SF, O'Malley AJ, Zaslavsky AM, Smoller JW, Christakis NA. Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(2):354-359.
43. Guo G, Liu H, Wang L, Shen H, Hu W. The genome-wide influence on human BMI depends on physical activity, life course, and historical period. *Demography*. 2015;52(5):1651-1670.
44. da Silva C, Sandoná MR, Vitolo MC, Campagnolo PDB, Rotta LN, Almeida S, et al. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. *BMC Medical Genetics* 2013;14:34.



45. González JR, Estévez MN, Giralt PS, Cáceres A, Pérez LML, González-Carpio M, et al. Genetic risk profiles for a childhood with severely overweight. *Pediatric Obesity* 2013;9:272-280.
46. den Hoed M, Ekelund U, Brage S, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes*. 2010;59(11): 2980–2988
47. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–894
48. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39(6): 724–726
49. Jess T, Zimmermann E, Kring SI, et al. Impact on weight dynamics and general growth of the common FTO rs9939609: a longitudinal Danish cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1388–1394
50. Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL, Davis OS, Plomin R, Wardle J. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(12):2663–2668
51. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1361
52. Hunt SC, Stone S, Xin Y, et al. Association of the FTO gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(4):902–904

53. López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, et al. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1501–1505
54. Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T, et al. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4): 1281–1287
55. Hebebrand J. Putting the greater dimensions of obesity into perspective. *Obes Facts.* 2010;3(6):341–342
56. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet.* 2010;19(3):545–552
57. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, Mariman E, Westerterp-Plantenga MS. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO Gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a Dutch children cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6): E939–E942
58. Manco M, Dallapiccola B. Genetics of Pediatric Obesity. *Pediatrics* 2012;130(1):123-33.
59. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study. *Int J Obes.* 2011; 35(1):66–71

60. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Medical Genetics* 2010;11:107.
61. Marginean C, Marginean CO, Iancu M, Melt LE, Tripon F, Banescu C. The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers–newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns A cross-sectional study on mothers–newborns gene polymorphisms—The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine* 2016;95:49.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Encuesta.



Generación de biobanco y base de datos de recién nacidos atendidos en el Hospital Universitario “Dr. Jose E. Gonzalez” para la búsqueda de cambios epigenéticos asociados a desarrollo de enfermedades futuras.

Número de expediente del neonato: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

#### I. INFORMACIÓN MATERNA

1. Nombre: \_\_\_\_\_
2. Registro: \_\_\_\_\_
3. Edad: 1(<18 años). 2(19-34 años). 3(>35 años)
4. Dirección: \_\_\_\_\_
5. Municipio: 1. Monterrey 2. Área metropolitana(Guadalupe, San Nicolás, Santa Catarina, San Pedro, Apodaca, Escobedo). 3.Zona rural. 4.Otro estado
6. Teléfono: \_\_\_\_\_
7. Ocupación: 1. Ama de casa. 2. Obrera. 3. Empleada. 4.Otro: \_\_\_\_\_
8. Ocupación pareja: 1. Desempleado. 2. Obrero. 3.Empleado. 4.Negocio propio
9. Estado civil: 1. Unión Libre 2. Casada. 3. Soltera. 4.Viuda
10. Escolaridad: 0. Ninguna. 1.Primaria. 2.Secundaria. 3. Preparatoria/Técnica 4.Licenciatura
11. Originaria: 1.Nuevo Leon. 2.Tamaulipas. 3.Coahuila. 4.SLP. 5. Otro: \_\_\_\_\_
12. Residente: 1.Monterrey. 2.Área metropolitana. 3.Zona citrícola. 4.Otro estado: \_\_\_\_\_
13. Antecedente no patológico: 1.Tabaquismo activo. 2. Tabaquismo pasivo. 3.Alcoholismo activo. 4.Alcoholismo pasivo. 5.Drogas
14. En caso de respuesta previa afirmativa contestar:  
1.Primer trimestre. 2.Segundo trimestre. 3.Tercer trimestre.  
4.Todo el embarazo
15. Enfermedades previas al embarazo: 1.DM1. 2.DM2.  
3.Obesidad/Sobrepeso. 4.Desnutrición. 5.Dislipidemia.  
6.HTA. 7. Alergias. 8.Autoinmune  
Describir: \_\_\_\_\_
16. Enfermedades durante el embarazo: 1.Diabetes gestacional. 2.Hipertensión.  
3.Preclampsia. 4.Eclampsia. 5.Infección
17. Medicamentos: \_\_\_\_\_

18. En caso de contestar positivo a la pregunta anterior, contestar durante que periodo se ingirió el medicamento:  
 1. Primer trimestre.      2. Segundo trimestre.      3. Tercer trimestre.  
 4. Todo el embarazo
19. FUM: \_\_\_\_\_
20. Control prenatal: 0. Ninguna.      1. 1-4 consultas.      2. 5-9 consultas.  
 3. >10 consultas
21. Peso antes del embarazo: \_\_\_\_\_ Kg
22. Peso al termino del embarazo: \_\_\_\_\_ Kg
23. Glicemia durante embarazo: 1er trimestre: \_\_\_\_\_ mg/dl.      2do trimestre: \_\_\_\_\_ mg/dl.      3er trimestre: \_\_\_\_\_ mg/dl
24. Talla: \_\_\_\_\_ m
25. Gesta: \_\_\_\_\_
26. Peso de otros hijos: \_\_\_\_\_ g.      \_\_\_\_\_ g.      \_\_\_\_\_ g.
27. Patrón de ganancia de peso del producto durante el embarazo:  
 1er trimestre: \_\_\_\_\_ g      2do trimestre: \_\_\_\_\_ g.      3er trimestre: \_\_\_\_\_ g

## II. ORIGEN DE FAMILIARES

28. Padre: 1. Nuevo León.      2. Tamaulipas.      3. Coahuila.      4. SLP.  
 5. Otro: \_\_\_\_\_
29. Abuelo paterno: 1. Nuevo Leon.      2. Tamaulipas.      3. Coahuila.      4. SLP.  
 5. Otro: \_\_\_\_\_
30. Abuela Paterna: 1. Nuevo Leon.      2. Tamaulipas.      3. Coahuila.      4. SLP.  
 5. Otro: \_\_\_\_\_
31. Abuelo Materno: 1. Nuevo Leon.      2. Tamaulipas.      3. Coahuila.      4. SLP.  
 5. Otro: \_\_\_\_\_
32. Abuela Materna: 1. Nuevo Leon.      2. Tamaulipas.      3. Coahuila.      4. SLP.  
 5. Otro: \_\_\_\_\_

## III. INFORMACIÓN DEL NEONATO

1. Producto: 1. Único.      3. Múltiple monocorionico-monocorionico.  
 4. Multiple monocorionico-biamniotico.      5. Multiple bicorionico-biamniotico
2. Género: 1. Masculino.      2. Femenino
3. Vía Nacimiento: 0. Fortuito.      1. Parto.      2. Cesárea de Urgencia.  
 3. Cesárea electiva      4. Cesárea con trabajo de parto
4. Sufrimiento fetal: 1. No.      2. Si
5. Capurro: \_\_\_\_\_ SDG
6. Apgar primer minuto: 1. 0-5.      2. 6-7.      3. 8-10
7. Apgar cinco minutos: 1. 0-5.      2. 6-7.      3. 8-10
8. Peso: \_\_\_\_\_ g
9. Clasificación peso:      1. Bajo para edad gestacional.  
 2. Adecuado para edad gestacional      3. Grande para edad gestacional
10. Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_ cm
11. Talla: \_\_\_\_\_ cm
12. Patología asociada: 0. Ninguna.      1. Prematurez.      2. Posttermino

13. Rutina del recién nacido: 1.RN Normal. 2.RN Hijo de madre diabética con buen control. 3. RN hijo de madre diabética con mal control.  
4.RN Macrosómico. 5.RN hijo de madre Rh(-).  
6. RN con líquido amniótico teñido de meconio sin asfixia (APGAR 7-10 a los 5 minutos)
14. Malformación: 1.Si. 2.No  
Describir:\_\_\_\_\_

## ANEXO 2. Consentimiento informado.



Formato de Consentimiento Informado escrito.  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Generación de biobanco y base de datos de recién nacidos atendidos en el Hospital Universitario "Dr. José E. González" para la búsqueda de cambios epigenéticos asociados al desarrollo de enfermedades futuras.
Nombre del Investigador Principal	Dra. Med. Consuelo Treviño Garza
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Pediatría
Teléfono de Contacto	83485421
Persona de Contacto	Dr. David Eugenio Román Cañamar

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidos que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

#### 1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio al cual se le está invitando a participar es crear un biobanco con las muestras de sangre obtenidas a partir del cordón umbilical, además de la información clínica relevante obtenida de ustedes (padre y madre) y de su recién nacido en el Hospital Universitario "Dr. José E. González", que permitirá estudiar los cambios genéticos relacionados con la exposición prenatal a determinados ambientes con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome alcohol fetal, obesidad, síndrome metabólico, asma, enfermedades autoinmune, leucemia mieloblastica aguda en la vida adulta.

Consentimiento informado. Version 2.0

COMITE DE ETICA  
COMITE DE INVESTIGACION





UANL

Formato de Consentimiento Informado escrito.  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León



## 2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Criterios de inclusión: Se incluirá a todos los recién nacidos en el Hospital Universitario "Dr. José E. González", obtenidos por parto natural o cesárea, de sexo masculino o femenino, de todas las edades de gestación (termino, prematuro o postmaduro) que se encuentren aparentemente sanos.

Criterios de exclusión: Se excluirá del estudio a todos los recién nacidos en otra institución que no sea el Hospital Universitario "Dr. José E. González", que presenten deformidades congénitas graves, o que presente evento médico que comprometa la vida.

## 3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

No aplica

## 4.- PROCEDIMIENTOS

Toda la información, así como las muestras obtenidas serán utilizadas para la línea de investigación que busca estudiar los cambios en el material genético (responsable de la herencia) asociados al desarrollo de enfermedades futuras como la diabetes mellitus tipo 2, asma, leucemia mieloblastica aguda, síndrome alcohol fetal, obesidad, síndrome metabólico. Una vez obtenido el consentimiento informado, se realizarán unas preguntas para realizar la historia clínica. Una vez obtenido el consentimiento informado se tomara muestra de 10ml de sangre venosa periférica de la madre a partir de la canalización realizada propia de su internamiento e inmediatamente después del nacimiento del bebe y ya pinzado y cortado el cordón umbilical se procederá a obtener de la vena del cordón umbilical el cual se encuentra unido a la placenta con una jeringa para obtener 10 ml de sangre. Las muestras de sangre de la mama como la del bebe se almacenarán 5ml en un tubo de tapa morada que contiene anticoagulante y 5ml en un tubo de tapa roja sin anticoagulante.

Posteriormente la información de la historia clínica será vaciada en una base de datos con un código interno para mantener la confidencialidad de las muestras e información de los sujetos en estudio. Las muestras de sangre serán transportadas al laboratorio "Unidad de Biotecnología Médica" (UBM) que se encuentra a cargo de la Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez, aquí las muestras se procesarán para separar el suero y plasma así como también extraer el material genético (ADN y ARN) y almacenarlo en congeladores y así realizar su análisis genético. Las muestras recolectadas serán utilizadas solo para la línea de investigación de este protocolo, el cual será realizado en diferentes fases.

En las diferentes fases se realizará el estudio de cada una de las enfermedades antes mencionadas (diabetes mellitus 2, síndrome alcohol fetal, obesidad,

Consentimiento informado. Version 2.0

COMITÉ DE ÉTICA  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN



síndrome metabólico, asma, enfermedades autoinmune, leucemia mieloblastica aguda).

Este protocolo iniciará con la primera fase que corresponde al estudio de los cambios genéticos relacionados a determinadas exposiciones prenatales con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Como se mencionó anteriormente este protocolo constará de diferentes fases de estudio. Cada una de estas fases podrá hacer uso de las muestras de ADN, ARN, plasma y suero, así como de la información clínica recolectada en este momento y la cual se encuentra almacenada en la base de datos. En caso de llevarse a cabo el estudio de otra fase de este protocolo se deberá hacer referencia al protocolo madre inicial y se deberá contar con la autorización del investigador principal Dra. Med. Consuelo Treviño Garza, para garantizar el correcto fin aquí descrito de las muestras e información almacenada y ningún otro investigador podrá beneficiarse de las muestras e información propias de este estudio.

En caso de que usted desee retirar el consentimiento del estudio, podrá hacerlo en cualquier momento que así lo quiera sin tener repercusión alguna y en dicho caso las muestras serán destruidas en el incinerador y la información de la historia clínica será rotas y desechadas a la basura.

#### 5.- TERAPIAS ALTERNATIVOS

No aplica

#### 6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

La participación del bebe no presenta riesgos ni molestias, ya que las muestras de sangre serán obtenidas a partir de la vena umbilical del cordón umbilical ya pinzado y cortado del recién nacido.

#### 7.- POSIBLES BENEFICIOS

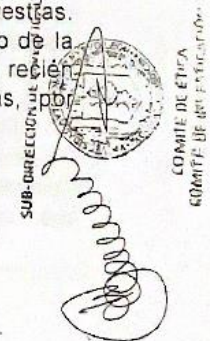
Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

Al participar en este estudio el sujeto en estudio así como los padres del mismo no recibirán remuneración o apoyo económico alguno por su participación en el estudio y/o resguardo de las muestras. Sin embargo si podrá verse beneficiado recibiendo información, producto de la investigación misma sobre el posible riesgo que pueda presentar el recién nacido de desarrollar alguna enfermedad de las antes mencionadas, por presentar alguna de las modificaciones genéticas estudiadas.

#### 8.- NUEVOS HALLAZGOS

Consentimiento informado. Version 2.0

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN





El médico del estudio le informará a usted o a su representante legal acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

#### 9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

#### 10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo.

Sin embargo puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría.

El paciente y sus familiares o tutores legales no recibirán algún tipo de pago o reembolso por su participación en este estudio, ni por el resguardo de las muestras ni información clínica.

#### 11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLINICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio,

Consentimiento informado. Version 2.0







UANL

Formato de Consentimiento Informado escrito,  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León

5

pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaría de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaría de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan la revelación de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus

Consentimiento informado. Version 2.0

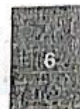
COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Formato de Consentimiento Informado escrito.  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León



derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

#### 12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

#### 13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

#### 13.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

Nombre del Investigador Principal	Dra. Med. Consuelo Treviño Garza
Teléfono de Contacto	(81) 83485421
Teléfono de emergencias	(044)8112122169

Además entiendo que el Comité de Ética en Investigación cuenta con un número de emergencias para estos casos y que podré contactarlos para notificar de una complicación.

Urgencias Médicas. Comité de Ética en Investigación. Teléfono 044-81 8085862

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Consentimiento informado. Version 2.0





UANL

Formato de Consentimiento Informado escrito.  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León



En caso de tener alguna pregunta relacionada a mis derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina podre contactar al Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución al Presidente, Dr. José Gerardo Garza Leal, o al Represente legal de los sujetos de Investigación al Lic Antonio Zapata de la Riva.

#### Comité de Ética en Investigación y de Investigación

Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

[www.investigacion-medunal.com](http://www.investigacion-medunal.com)

email: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni perdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos.

Acepto además que mi información personal de mi salud puede utilizarse y transferirse para nuevos estudios de investigación clínica con la finalidad de brindar más información y así contar con nuevas opciones de tratamiento. Entiendo que mi información puede ser auditada o inspeccionada por agencias reguladoras como la Secretaria de Salud así como por la misma Institución.

Se me entrega una copia del consentimiento informado.

#### 13.- FIRMAS

_____ <i>Fecha</i>	_____ <i>Firma del Padre Del sujeto en estudio</i>	_____ <i>Nombre en letra de molde</i>
-----------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------

_____ <i>Fecha</i>	_____ <i>Firma de la Madre Del sujeto en estudio</i>	_____ <i>Nombre en letra de molde</i>
-----------------------	-------------------------------------------------------------	------------------------------------------

_____ <i>Fecha</i>	_____ <i>Firma del Primer Testigo</i>	_____ <i>Nombre en letra de molde</i>
-----------------------	------------------------------------------	------------------------------------------

Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

Consentimiento Informado. Version 2.0

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

*[Handwritten signature]*



Formato de Consentimiento Informado escrito  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario  
"Dr. José Eleuterio González"  
Universidad Autónoma de Nuevo León



Fecha

Firma del Segundo Testigo

Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección

## II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha

Firma de la Persona que Obtuvo el  
Consentimiento/Investigador Principal

Nombre en letra de molde

RECIBIDO  
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
17/05/2017

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Luis Angel Rodríguez Morales

Candidato para el Grado de Especialidad en Pediatría

Tesis: ASOCIACIÓN DE LOS SNPS EN LOS GENES *FTO* (*RS9939609*, *RS9930506*) Y *LEPR* (*RS1137101*) CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos personales: Originario de Monterrey, Nuevo León. Nacido el 31 de

Octubre de 1992, hijo de Elizabeth Morales Cortez y Angel Mario Rodríguez Cantú.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2015.